

Korelasi Kadar *Fibroblast Growth Factor-23* dengan Kekuatan Genggam Tangan pada Pasien Hemodialisis Dua Kali Seminggu

Correlation of Fibroblast Growth Factor-23 Levels with Hand Grip Strength in Twice Weekly Hemodialysis Patients

Aida Lydia¹, Donnie Lumban Gaol^{1,2}, Suhardjono¹, Murdani Abdullah³

¹Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

³Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Aida Lydia. Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. E-mail: aidalidia@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Salah satu faktor utama yang terlibat dalam gangguan mineral tulang dan muskuloskeletal pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) adalah *fibroblast growth factor-23* (FGF-23). Peningkatan kadar FGF-23 terjadi pada awal PGK dan semakin meningkat pada PGK tahap akhir terutama yang menjalani dialisis. *Fibroblast growth factor-23* perlu mendapat perhatian khusus karena perannya terhadap otot skeletal pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis belum diketahui secara pasti. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara kekuatan genggam tangan (KGT) dengan kadar FGF-23 pada pasien yang menjalani hemodialisis dua kali seminggu.

Metode. Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilaksanakan di Unit Hemodialisis Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, pada pasien yang mendapatkan dialisis 2 kali seminggu. Pengukuran FGF dengan pemeriksaan *intact fibroblast growth factor-23* (iFGF-23) dan menilai KGT dengan dinamometer hidraulik tangan merek Jamar. Pemilihan subjek dilakukan secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

Hasil. Subjek pada penelitian ini sebanyak 74 subjek dengan kadar pemeriksaan FGF-23 pada laki-laki (median 3.276 pg/ml [rentang 41-6.613 pg/ml]) lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (median 1.585 pg/ml [rentang 21-4.820 pg/ml]). Nilai median KGT pasien laki-laki adalah 25 kg (rentang 11-48 kg), sedangkan pada perempuan adalah 20 kg (rentang 8-26 kg). Setelah dilakukan penyesuaian dengan indeks komorbid *charlson* modifikasi dan indeks massa tubuh, tidak didapatkan korelasi antara FGF-23 dengan KGT pada subjek laki-laki ($r=-0,053$, $p=0,7$), akan tetapi terdapat korelasi negatif bermakna pada subjek perempuan ($r=-0,4$, $p=0,02$).

Simpulan. Kadar FGF-23 memiliki korelasi negatif bermakna dengan KGT pada perempuan dengan IMT >18,5 kg/m² dan hal tersebut tidak ditemukan pada subjek penelitian laki-laki.

Kata Kunci: FGF-23, hemodialisis, kekuatan genggam tangan

ABSTRACT

Introduction. One of the main factors involved in bone mineral and musculoskeletal disorders in patients with chronic kidney disease (CKD) is *fibroblast growth factor-23* (FGF-23). *Fibroblast growth factor-23* (FGF-23) levels are elevated in hemodialysis patients. Despite FGF-23 associated left ventricular hypertrophy, there are no prior studies assessing whether FGF-23 level is associated with skeletal muscle strength in hemodialysis patient. This study aimed to determine the correlation between hand-grip strength (HGS) and FGF-23 levels in patients undergoing twice weekly hemodialysis patients.

Methods. A cross-sectional study was conducted on patients with twice weekly hemodialysis at the Hemodialysis Unit at Dr Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. We measured *intact fibroblast growth factor-23* and hand grip strength that measured by Jamar hydraulic hand dynamometer. Subject selection was done by *consecutive sampling* until the required number of subjects was fulfilled.

Results. A total of 74 subjects were included in this study which serum FGF23 levels were significantly higher in males (median 3,276 pg/ml [range 41-6,613 pg/ml]) than in females (median 1,585 pg/ml [range 21-4,820 pg/ml]). The HGS value of male patients was 25 kg (range 11-48 kg), while in female patients was 20 kg (range 8-26 kg). After adjusting for modified charlson

comorbidity index (mCCI) and body mass index, there was no correlation between FGF-23 and HGS in male subject ($r = -0.053$, $p = 0.7$), but the correlation FGF-23 and HGS in the female subject was significant ($r = -0.4$, $p = 0.02$).

Conclusion. In twice weekly hemodialysis patients, FGF-23 has a significant correlation with HGS in women with body mass index $>18.5 \text{ kg/m}^2$ and this correlation was not found in the male subjects.

Keywords: FGF-23, hand-grip strength, hemodialysis

PENDAHULUAN

Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK), gangguan mineral dan tulang serta muskuloskeletal adalah salah satu manifestasi yang harus menjadi perhatian. Salah satu faktor yang terlibat dalam hal tersebut pada pasien PGK adalah *fibroblast growth factor-23* (FGF-23). *Fibroblast Growth Factor-23* adalah protein yang dihasilkan oleh osteosit dan osteoklas dan berfungsi untuk mengatur ekskresi fosfat di urin, pembentukan vitamin D serta menghambat sekresi paratiroid hormon.¹ Peningkatan kadar FGF-23 terjadi pada awal PGK dan semakin meningkat pada PGK tahap akhir terutama yang menjalani dialisis.²

Fibroblast Growth Factor-23 dapat secara langsung berhubungan dengan disfungsi otot jantung, akan tetapi bagaimana pengaruh FGF-23 terhadap otot sekeletal masih dalam perdebatan.³ Peningkatan secara primer kadar FGF-23 menunjukkan penurunan kontraksi otot skeletal dan kelemahan otot.⁴ Ekspresi FGF-23 ditemukan pada jantung, limpa, tiroid, dan paling lemah terdapat di otot skeletal.⁵ *Fibroblast Growth Factor-23* berikatan kuat terhadap reseptor FGF-23 pada otot skeletal dan memengaruhi massa otot.⁶ Penilaian kekuatan otot pada pasien PGK dapat menggunakan parameter penilaian kekuatan genggam tangan^{7,8} dan memiliki korelasi baik dengan kekuatan berbagai kelompok otot dan penilaiannya sangat mudah dan cepat.⁹

Kami menduga bahwa kadar FGF-23 yang tinggi dapat memengaruhi kekuatan genggam tangan yang kemudian berkontribusi pada aktivitas fisik pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Sampai saat ini belum ada penelitian yang menghubungkan keduanya secara langsung pada pasien hemodialisis dua kali seminggu. Untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara kekuatan genggam tangan (KGT) dengan kadar FGF-23 pada pasien yang menjalani hemodialisis dua kali seminggu.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilaksanakan di unit Hemodialisis Divisi Ginjal-Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, pada bulan Januari 2019. Sampel penelitian dipilih

dengan metode *total sampling* hingga jumlah sampel terpenuhi. Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain: pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani prosedur hemodialisis di unit hemodialisis RSCM, Jakarta secara rutin 2 kali dalam 1 minggu dengan durasi dialisis 5 jam; usia subjek penelitian diatas 18 tahun sampai 59 tahun; sudah menjalani hemodialisis selama 3 bulan atau lebih; hemoglobin diatas 8 g/dl; dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani formulir lembar persetujuan mengikuti penelitian. Sementara itu, pasien yang sedang dalam perawatan atau menderita penyakit keganasan dieksklusi dalam penelitian ini. Berdasarkan perhitungan dan tabel besar sampel untuk analitik korelatif ordinal, diperoleh jumlah subjek yang diperlukan adalah 30 masing-masing untuk subjek laki-laki dan perempuan, sehingga total minimal sampel yaitu sebanyak 60 pasien.

Pada pasien dilakukan pemeriksaan sampel darah vena untuk *intact FGF-23* dengan menggunakan reagen dari imunotopic. Sampel darah vena dalam bentuk diukur di laboratorium klinik sehingga diperoleh kadar iFGF-23 dalam satuan pg/ml. Pengukuran kekuatan genggam tangan dilakukan dengan menggunakan alat Jamar hidraulik dynamometer. Selanjutnya, dilakukan analisis korelasi dengan mengadjust terhadap variable skor komorbid dan kadar fosfat. Nilai $p < 0,05$ dan indeks kepercayaan (IK) 80% dianggap signifikan secara statistik. Pengolahan data penelitian dengan analisis statistik secara elektronik menggunakan perangkat *statistic package for social sciences (SPSS)* versi 17.0.

Penelitian ini dilakukan sesuai prinsip-prinsip dalam deklarasi Helsinki, *guideline for good clinical practice* dari ICH tripartite guideline (ICH-GCP), serta seluruh subjek telah menyetujui untuk diikutsertakan pada penelitian ini. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL

Didapatkan jumlah pasien yang menjalani hemodialisis kronik dua kali seminggu selama 3 bulan atau lebih di Unit Hemodialisis RSCM per bulan Januari 2019 adalah 156 orang. Berdasarkan jumlah tersebut sebanyak 74 pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian dan diikutsertakan dalam penelitian ini. Karakteristik subjek ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Keseluruhan (n=74)	Laki-laki (n=37)	Perempuan (n=37)
Usia (tahun), median (rentang)	45 (18-59)	45 (19-59)	47 (18-58)
Lama menjalani HD (bulan), median (rentang)	85 (9-220)	88 (12-220)	76 (9-220)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), n (%)			
Normal	30 (40,5)	17 (45,9)	13 (35,1)
Obesitas	24 (32,5)	7 (18,9)	17 (45,9)
Berat Lebih	10 (13,5)	6 (16,2)	4 (10,8)
Berat kurang	10 (13,5)	7 (18,9)	3 (8,1)
Menggunakan obat hipertensi, n (%)	56 (75,7)	27 (73,0)	29 (78,4)
Mengonsumsi vitamin D, n (%)	13 (17,6)	9 (24,3)	4 (10,8)
Kolesterol, n (%)	19 (25,7)	8 (21,6)	11 (29,7)
Hipertensi, n (%)	59 (79,7)	30 (81,1)	29 (78,4)
Diabetes melitus, n (%)	14 (18,9)	5 (13,5)	9 (24,3)
Menggunakan pengikat fosfat, n (%)	38 (51,4)	20 (54,1)	18 (48,6)
CCI, median (rentang)	2 (2-5)	2 (2-5)	2 (2-5)
iFGF-23 (ng/ml), median (rentang)	2.327,5 (21-6.613)	3.276 (41-6.613)	1.585 (21-4.820)
Albumin (mg/dL), rerata (simpang baku [SB])	4,18 (0,39)	4,2 (0,36)	4,18 (0,43)
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	10,49 (1,27)	10,49 (1,15)	10,46 (1,45)
Kalsium (g/dL), median (rentang)	8,8 (5,40-11,70)	8,75 (5,4-10,70)	8,9 (6,20-11,70)
Fosfat (g/dl), rerata (SB)	6,42 (2,17)	6 (3,86-10,70)	6,10 (2,50-14,0)
Kekuatan genggam tangan (kg), median (rentang)	23 (8-48)	25 (11-48)	20 (8-26)

HD = hemodialisis; CCI = Charlson comorbidity Index; iFGF-23 = intact fibroblast growth factor-23

Tabel 2. Korelasi antara FGF-23 dengan kekuatan genggam tangan

Luaran penelitian	Kadar FGF 23			
	Unadjusted		Adjusted*	
	r	p	R	p
Kekuatan genggam tangan	-0,078	0,508	-0,069	0,565

*adjusted dengan modified Charlson comorbidity index

Tabel 3. Korelasi antara FGF-23 dengan kekuatan genggam tangan dengan pengelompokan jenis kelamin

Luaran penelitian (unadjusted)	Kadar FGF 23			
	Laki-Laki		Perempuan	
	r	p	r	p
Kekuatan genggam tangan	-0,2	0,2	-0,24	0,1

Tabel 4. Korelasi antara FGF-23 dengan kekuatan genggam tangan dengan penyesuaian terhadap modified Charlson comorbidity index

Luaran penelitian (adjusted)*	Kadar FGF 23			
	Laki-Laki		Perempuan	
	r	p	r	P
Kekuatan genggam tangan	-0,087	0,6	-0,3	0,05

*adjusted dengan Charlson comorbidity index

Tabel 5. Analisis stratifikasi dengan indeks massa tubuh

Indeks massa tubuh (<i>adjusted</i>) [*]	Korelasi kadar FGF 23 dengan kekuatan genggam tangan			
	Laki-Laki		Perempuan	
	r	p	r	p
<18,5 kg/m ²	-0,2	0,6	1	0
≥18,5 kg/m ²	-0,053	0,7	-0,4	0,02

*adjusted dengan Charlson comorbidity index

Hasil analisis hubungan FGF-23 terhadap KGT dapat dilihat pada Tabel 2. Hubungan FGF-23 dengan KGT berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 3. Setelah dilakukan penyesuaian dengan CCI, didapatkan korelasi negatif lemah pada laki-laki yang tidak bermakna secara statistik ($r=-0,087$, $p=0,06$). Sedangkan pada perempuan, terdapat korelasi negatif lemah yang tidak bermakna secara statistik ($r=-0,3$, $p=0,05$) (Tabel 4). Pada tahap selanjutnya, dilakukan analisis stratifikasi berdasarkan indeks massa tubuh dan jenis kelamin. Pada tabel 5 didapatkan subjek dengan jenis kelamin perempuan memiliki korelasi negatif sedang bermakna antara nilai FGF-23 dan KGT ($r=-0,4$ dan $p=0,02$).

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan median usia pasien yang menjalani dialisis didapatkan yaitu 45 tahun (rentang 18-59) tahun dan 46% subjek penelitian ini memiliki IMT >25 kg/m² (Tabel 1). Obesitas pada pasien PGK yang menjalani dialisis merupakan salah faktor penentu kesintasan pasien yang lebih baik dan hal ini tentu sangat kontradiksi dengan populasi non-PGK.¹⁰

Rerata kadar hemoglobin subjek penelitian secara keseluruhan sebesar 10,49 g/dl (SB 1,27 g/dl) (Tabel 1). Kadar hemoglobin berkaitan utama dengan defisiensi hormon eritropoetin serta status nutrisi, status besi serum, dan inflamasi pada pasien PGK hemodialisis. Anemia dapat menyebabkan penurunan transport oksigen kepada jaringan sehingga berakibat penurunan kekuatan otot.¹¹ Pada penelitian Chaves, dkk.¹² didapatkan bahwa pada pasien dengan kadar hemoglobin dibawah 8 g/dl mengalami kesulitan dalam mobilisasi. Pada penelitian ini, rerata kadar haemoglobin subjek penelitian diatas 8 g/dl.

Penilaian kadar albumin termasuk dalam salah satu penilaian nutrisi pasien PGK dialisis. Pada penelitian ini didapatkan rerata nilai albumin 4,18 mg/dl (SB 0,39 mg/dl) dan kadar tersebut merupakan penanda nutrisi yang baik sesuai dengan rekomendasi *dialysis outcomes quality initiative* (DOQI) yaitu mempertahankan target albumin $\geq 4,0$ mg/dl.¹³ Yaghoubi, dkk.¹⁴ pada studinya menunjukkan FGF-23 memiliki hubungan yang negatif terhadap kadar albumin. Akan tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan

analisis apakah kadar albumin berkaitan dengan kekuatan genggam tangan dan FGF-23.

Dalam menentukan sarkopenia, Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) memberikan rekomendasi titik potong penilaian kekuatan genggam tangan (KGT), untuk laki-laki <26 kg dan perempuan <18 kg.¹⁵ Pada subjek penelitian ini didapatkan, median KGT kelompok laki-laki lebih besar dari kelompok perempuan yaitu 25 kg (rentang 11-48 kg) vs. 20 kg (rentang 8-26 kg).

Penilaian KGT sangat dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin pasien.¹⁶ Pada penelitian Delayane, dkk.¹⁷ didapatkan nilai KGT pada pria lebih tinggi dibandingkan dengan nilai pada subjek penelitian ini (median 34 kg [rentang 24–40,5 kg]. Hal lain yang memengaruhi kekuatan genggam tangan adalah aktivitas fisik pasien, pola asupan protein, dan indeks massa tubuh.¹⁸ Penelitian yang dilakukan Suhardjono, dkk.¹⁹ tahun 2018 pada pasien hemodialisis di RSCM mendapati bahwa sekitar 56,9% subjek dalam kategori inaktif dan aktif minimal sekitar 39%. Hal tersebut memungkinkan terjadinya penurunan kekuatan genggam tangan. Studi melaporkan bahwa pasien dengan berat badan kurang secara kronik berhubungan dengan rendahnya kekuatan genggam tangan.²⁰

Penilaian kekuatan genggam tangan pada subjek penelitian ini dilakukan sebelum pelaksanaan dialisis karena bila dilakukan setelah dialisis akan terjadi penurunan yang bermakna.⁸ Penggunaan membran dialisis turut memberikan pengaruh terhadap kadar FGF-23 pada pasien yang menjalani dialisis.²¹ Membran dialisis dengan permeabilitas tinggi dapat melakukan klirens terhadap toksin dengan berat molekul sampai 50.000 dalton. Berat molekul FGF-23 adalah 32.000 dalton, sehingga dapat dibuang dengan membrane dialyzer tipe *high flux*. Penelitian Scheneider, dkk.²² didapatkan kadar FGF 23 pada *high flux dialyzer* memiliki kadar lebih stabil, yang mana kadar FGF-23 meningkat pada *low flux dialyzer*. Pada penelitian ini, semua subjek penelitian menggunakan *low flux dialyzer*.

Peningkatan kadar fosfat pada pasien PGK akan menstimulasi ekskresi *intact fibroblast growth factor-23* (iFGF-23) yang berasal dari tulang. Peningkatan kadar iFGF-23 memiliki pengaruh terhadap keluaran kejadian

kardiovaskular pada pasien PGK.² Pada penelitian ini, didapatkan rentang nilai kadar iFGF-23 yang lebar dari yang rendah sampai tertinggi. Median kadar iFGF-23 pada subjek penelitian ini sebesar 2.327,5 pg/ml (21-6.613 pg/ml). Peningkatan kadar iFGF diatas 1.000 kali dari nilai batas normal dapat ditemukan pada pasien PGK tahap akhir yang berhubungan dengan berkurangnya massa ginjal dan menurunnya respons mekanisme ekskresi fosfat.²³ Pada penelitian Rodelo-Haad, dkk.²⁴ didapatkan kadar FGF-23 lebih rendah pada pasien yang dilakukan kendali ketat terhadap kadar fosfatnya, yang mana 12 dari 21 pasien mencapai target kadar fosfat dibawah 4,5 mg/dl. Kadar fosfat yang tinggi berkaitan dengan tingginya kadar inflamasi yang kemudian berhubungan dengan penurunan kekuatan genggam tangan.²⁵ Pada penelitian ini didapatkan rerata fosfat sebesar 6,42 mg/dl, yang mana pada penelitian yang dilakukan Johansen, dkk.²⁶ memiliki kadar fosfat yang hampir sama. Pada penelitian ini kami tidak melakukan analisis terhadap pengaruh kadar fosfat dalam hubungannya dengan FGF-23 dan kekuatan otot.

Kadar FGF-23 pada subjek penelitian laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perempuan. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh pengaruh estrogen pada kelompok perempuan yang bersifat fosfaturia.²⁷ Kadar FGF-23 dapat berkaitan dengan indeks massa tubuh seperti yang dilaporkan oleh Montford, dkk.²⁸ yang mendapati bahwa tingginya kadar iFGF-23 pada pasien hemodialisis berkaitan dengan rendahnya IMT. Pada penelitian ini didapatkan, IMT dibawah 18,5 kg/m² lebih banyak pada kelompok laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Hasil ini berbeda dengan penelitian Park, dkk.²⁹ yang mana studi tersebut menilai bahwa laki-laki memiliki asosiasi positif terhadap IMT jika dibandingkan dengan perempuan. Hal ini terkait dengan perbedaan pengaruh hormon pada kedua gender. Kadar testosterone memiliki pengaruh terhadap massa otot skeletal dan tebal lemak, dan IMT pada laki-laki lebih banyak massa otot dibandingkan tebal lemak. Pada penelitian kami tidak dilakukan analisis terkait perbedaan IMT pada kedua populasi tersebut berdasarkan jenis kelamin.

Peningkatan kadar FGF-23 pada beberapa penelitian berhubungan dengan kelemahan otot pada pasien PGK. Pada kelompok laki-laki didapatkan korelasi negatif lemah dan tidak signifikan antara FGF-23 dengan KGT, serta pada kelompok perempuan didapatkan korelasi negatif lemah tidak signifikan antara FGF-23 dengan KGT. Kadar FGF-23 yang tinggi dapat berkaitan kuat dengan reseptornya di otot skeletal yang secara independen terhadap α -Klotho.⁶ Avin, dkk.³¹ melakukan penelitian untuk mencari hubungan FGF-

23 langsung terhadap otot skeletal. Penelitian tersebut dilakukan pada mencit yang diperlakukan sebagai subjek PGK. Mereka menemukan FGFR1–4 dan α -Klotho sebagai reseptor FGF-23 terekspresi pada otot skeletal setelah pembebanan FGF-23 terhadap mencit tersebut, gagal memperlihatkan proliferasi mioblast, regulasi miogenesis, dan meningkatkan kekuatan isometrik otot skeletal. Kekuatan tangan dipengaruhi oleh multiple komorbiditas terutama pada pasien PGK yang menjalani dialisis.³¹ Pada penelitian ini, setelah dilakukan penyesuaian dengan variable *modified* CCI dan hasilnya ditemukan korelasi negatif signifikan pada subjek perempuan tetapi tidak ditemukan pada subjek laki-laki.

Pada pasien PGK, prevalensi malnutrisi sangat tinggi yaitu terjadinya penurunan protein energi dan defisiensi mikronutrient. Penilaian status nutrisi salah satunya dengan penilaian IMT sebagai parameter antropometri.³² Penilaian nutrisi lainnya yang lebih reliabel dan baku emas adalah menggunakan *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA).³² Lad, dkk.³³ menilai bahwa pada subjek penelitian dengan berat kurang memiliki peluang terjadi penurunan kualitas otot. Pada penelitiannya didapatkan pada subjek laki-laki dengan berat badan kurang memiliki KGT yang lemah jika dibandingkan dengan perempuan. Otot yang secara predomnan memiliki pengaruh terhadap kekuatan genggam tangan terdapat pada lengan bawah dan sangat dipengaruhi oleh tebal lemak.³⁴ Akan tetapi penelitian ini tidak melakukan penilaian nutrisi dengan DEXA terhadap subjek penelitian ini.

Indeks massa tubuh dibawah 18,5 kg/m² pada pasien hemodialisis berkaitan dengan kekuatan genggam tangan² dan juga terhadap peningkatan kadar iFGF-23.²⁸ Pada pasien dialisis dengan obesitas dapat juga berkaitan dengan peningkatan kadar iFGF-23.³⁵ Lad, dkk.³³ meneliti pada grup pasien IMT dibawah <18,5 kg/m² dan >25 kg/m² memiliki kekuatan genggam tangan yang rendah, dibandingkan dengan grup pasien dengan IMT normal. Pada penelitian ini didapatkan IMT dibawah 18,5 kg/m² lebih banyak pada populasi laki-laki dibanding perempuan (18,9% vs. 8,1%) (Tabel 1). Kekuatan genggam tangan yang rendah berhubungan dengan rendahnya aktivitas fisik sehari-hari.³⁶ Penelitian kami tidak melakukan asosiasi IMT dengan kekuatan genggam tangan secara langsung dan tidak melakukan penilaian terhadap aktivitas fisik harian. Akan tetapi, penelitian ini melakukan analisis stratifikasi berdasarkan indeks massa tubuh dan penyesuaian terhadap CCI antara FGF-23 dengan KGT. Hasilnya, didapatkan pada subjek perempuan memiliki korelasi negatif sedang bermakna antara FGF-23 dengan

KGT ($r=-0,4$, $p=0,02$) (Tabel 5). Pada studi Dhananjaya, dkk.³⁷ subjek penelitian perempuan dengan IMT normal lebih memiliki korelasi negatif, akan tetapi tidak bermakna terhadap KGT ($r=-0,1$, $p=0,6$) dan tidak dilakukan penyesuaian terhadap komorbid.

Kelebihan penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menilai kadar FGF-23 terhadap kekuatan genggam tangan pada pasien PGK yang menjalani dialisis dengan melakukan eksklusi beberapa faktor yang memengaruhi kekuatan genggam tangan dan kadar FGF-23. Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian menggunakan metode potong lintang, yang mana tidak dapat menunjukkan sebab akibat. Dalam penilaian status nutrisi diperlukan pemeriksaan baku emas seperti DEXA dan kami tidak melakukan penilaian dengan DEXA karena ketidaktersediaan alat. Selain itu, pada penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap kadar albumin yang berkaitan dengan kekuatan genggam tangan dan FGF-23. Penelitian ini juga tidak menilai aktivitas fisik harian dan asupan protein serta evaluasi diet fosfat per hari pada pasien. Penelitian ini juga tidak menilai pengaruh kadar fosfat dalam hubungannya dengan FGF-23 dan kekuatan otot. Kadar vitamin D memegang peranan dalam proses gangguan mineral tulang pada pasien PGK dengan dialisis dan berkaitan dengan proses fisiologi FGF-23. Pada penelitian ini, karena tidak setiap pasien memiliki data vitamin D maka kami tidak melakukan pengukuran terhadap kadar vitamin D. Untuk itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menghubungkan kadar vitamin D, FGF-23, dan kekuatan otot.

SIMPULAN

Kadar FGF-23 memiliki korelasi yang sedang terhadap kekuatan genggam tangan pada subjek perempuan. Diperlukan penelitian lanjutan terkait dengan desain penelitian prospektif kohort dengan menilai keluaran KGT setelah dilakukan kendali faktor-faktor yang mempengaruhi kadar FGF-23.

DAFTAR PUSTAKA

- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117(12):4003-8.
- Anandh U, Mandavkar P, Das B, Rao S. Fibroblast growth factor-23 levels in maintenance hemodialysis patients in India. *Indian J Nephrol*. 2017;27(1):9-12.
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1913-22.
- Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, et al. Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Miner Res*. 2011;26(4):803-10.
- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3):345-8.
- Fukasawa H, Ishigaki S, Kinoshita-Katahashi N, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, et al. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients. *Nephrology*. 2014;19(12):784-90.
- Leal VO, Mafra D, Fouque D, Anjos LA. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1354-60.
- Pinto AP, Ramos CI, Meireles MS, Kamimura MA, Cuppari L. Impact of hemodialysis session on handgrip strength. *J Bras Nefrol*. 2015;37(4):451-7.
- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Kutty VR, Lanas F, Hui C, et al. Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective urban rural epidemiologic (PURE) study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):535-46.
- Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JLT, et al. The obesity paradox in kidney disease: how to reconcile it with obesity management. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):271-81.
- Yamada E, Takeuchi M, Kurata M, Tsuboi A, Kazumi T, Fukuo K. Low haemoglobin levels contribute to low grip strength independent of low-grade inflammation in Japanese elderly women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(3):444-51.
- Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1257-64.
- Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):223-30.
- Yaghoubi F, Ahmadi F, Lesanpezhshki M, Mahdavi Mazde M. A study on the association of serum fibroblast growth factor-23 with various indices of chronic kidney disease patients not yet on dialysis. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(2):104-7.
- Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101.
- Avesani CM, Trolonge S, Deleaval P, Baria F, Mafra D, Faxen-Irving G, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2430-4.
- Delanaye P, Quinonez K, Buckinx F, Krzesinski J-M, Bruyère O. Hand grip strength measurement in haemodialysis patients: before or after the session? *Clin Kidney J*. 2018;11(4):555-8.
- Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):57-68.
- Suhardjono, Umami V, Tedjasukmana D, Setiati S. The effect of intradialytic exercise twice a week on the physical capacity, inflammation, and nutritional status of dialysis patients: a randomized controlled trial. *Hemodial Int*. 2019;23(4):486-93.
- Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011;4:127.
- Fu X, Cui QQ, Ning JP, Fu SS, Liao XH. High-flux hemodialysis benefits hemodialysis patients by reducing serum FGF-23 levels and reducing vascular calcification. *Med Sci Monit*. 2015;21:3467-73.
- Schneider A, Schneider MP, Krieter DH, Genser B, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Effect of high-flux dialysis on circulating FGF-23 levels in end-stage renal disease patients: results from a randomized trial. *Plos One*. 2015;10(5):e0128079.
- Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int*. 2004;65(5):1943-6.
- Rodelo-Haad C, Rodriguez-Ortiz ME, Martin-Malo A, Pendon-Ruiz de Mier MV, Agüera ML, Muñoz-Castaneda JR, et al. Phosphate control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201537.

25. Chen YY, Kao TW, Chou CW, Wu CJ, Yang HF, Lai CH, et al. Exploring the link between serum phosphate levels and low muscle strength, dynapenia, and sarcopenia. *Sci Rep*. 2018;8(1):3573.
26. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int*. 2003;63(1):291-7.
27. Wetmore JB. The link between estrogen and fibroblast growth factor 23. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(5):695-6.
28. Montford JR, Chonchol M, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, et al. Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23. *Am J Nephrol*. 2013;37(3):183-90.
29. Reboldi G, Park J-M, Lee J-H, Jang HM, Park Y, Kim YS, et al. Survival in patients on hemodialysis: Effect of gender according to body mass index and creatinine. *Plos One*. 2018;13(5):e0196550.
30. Avin KG, Vallejo JA, Chen NX, Wang K, Touchberry CD, Brotto M, et al. Fibroblast growth factor 23 does not directly influence skeletal muscle cell proliferation and differentiation or ex vivo muscle contractility. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(4):E594-604.
31. Cheung C-L, Nguyen U-SDT, Au E, Tan KCB, Kung AWC. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity. *Age*. 2012;35(3):929-41.
32. Iorember FM. Malnutrition in chronic kidney disease. *Front Pediatr*. 2018;6:161.
33. Lad UP, Satyanarayana P, Shisode-Lad S, Siri ChC, Kumari NR. A study on the correlation between the body mass index (BMI), the body fat percentage, the handgrip strength and the handgrip endurance in underweight, normal weight and overweight adolescents. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):51-4.
34. Alahmari KA, Silvian SP, Reddy RS, Kakaraparthi VN, Ahmad I, Alam MM. Hand grip strength determination for healthy males in Saudi Arabia: a study of the relationship with age, body mass index, hand length and forearm circumference using a hand-held dynamometer. *J Int Med Res*. 2017;45(2):540-8.
35. Anandh U, Mandavkar P, Das B, Rao S. Fibroblast growth factor-23 levels in maintenance hemodialysis patients in India. *Indian J Nephrol*. 2017;27(1):9-12.
36. Haider S, Luger E, Kapan A, Titze S, Lackinger C, Schindler KE, et al. Associations between daily physical activity, handgrip strength, muscle mass, physical performance and quality of life in prefrail and frail community-dwelling older adults. *Qual Life Res*. 2016;25(12):3129-38.
37. Dhananjaya JR, Veena HC, Mamatha BS, Sudarshan CR. Comparative study of body mass index, hand grip strength, and handgrip endurance in healthy individuals. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2017;7(6):594-8.